

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT/PTO 30 DEC 2004
PCT/SE 03 / 0 1 1 3 1

REC'D 10 JUL 2003

WIPO PCT

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Mölnlycke Health Care AB, Göteborg SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0202081-6
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-07-03
Date of filing

Stockholm, 2003-07-02

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Görel Gustafsson

Avgift
Fee

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

Sårförband

TEKNISKT OMRÅDE

Föreliggande uppfinning avser ett sårförband.

BAKGRUND TILL UPPFINNINGEN

Lipidperoxidation uppstår i sårvävnad vid kontakt mellan membranlipider och syre eller reaktiva syreradikaler, såsom O_2^- . Dessa syreradikaler tillverkas främst av leukocyter och behövs i försvaret mot bakterieinfektioner men de har den nackdelen att de också skadar de egna cellerna. Lipidperoxidaionsprodukter, som malonaldehyd, 4-hydroxyalkenaler, alkanaler och alk-2-enaler är toxiska för leukocyter och förhindrar dessa cellers aktivitet vid sårhäkning. Genom Ortolani, Conti et al, "The effect of Glutathione and N-Acetylcysteine on Lipoperoxidative Damage in Patients with Early Septic Shock", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol 161, sid 1907-1911 är det känt att injicera glutation och N-acetyl-cystein i patienter med tidig septisk chock för att förhindra hyperproduktion av fria syreradikaler. Genom EP-A2-0 945 144 är det känt att i sårförband använda superoxiddismutas, katalas, glutation-peroxidas, myeloperoxidas och enzym-mimics för att omvandla reaktiva syreradikaler till vatten och syrgas. En nackdel med ett sådant förband är att det är tekniskt svårt att arbeta med enzymer då dessa lätt kan förstöras under tillverkningsprocessen.

Föreliggande uppfinning syftar till att åstadkomma ett sårförband, som motverkar lipidperoxidation utan att påverka de inflammatoriska cellernas aktivitet, t. ex. förmåga att bilda syreradikaler och förmåga att avdöda bakterier.

SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN

Detta syfte uppnås enligt uppfinningen medelst ett sårförband, kännetecknat av att en icke-enzymatisk antioxidant, såsom glutation, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenomotionin, tokoferoler eller tokoferolacetat, är tillsatt ett skikt hos sårförbandet, som vid förbandets användning kommer i kontakt med ett sår. Dessa lågmolekylära tillsatser reducerar uppkomsten av lipidperoxidation och skyddar därmed de egna cellerna utan att minska bildandet av reaktivt syre. Lågmolekylära icke-enzymatiska antioxidanter är dessutom mer effektiva än enzymatiska antioxidanter samt mer tekniskt hanterbara.

I en första föredragen utföringsform är en icke-enzymatisk antioxidant tillsatt till en sårdyna av fiber- eller skummaterial.

I en andra föredragen utföringsform innefattar förbandet ett skikt av en hydrofob eller hydrofil gel, till vilket en icke-enzymatisk antioxidant är tillsatt.

FIGURFÖRTECKNING

Uppfinningen ska nu beskrivas med hänvisning till bifogade figurer, av vilka;

fig. 1 och 2 visar ett stapeldiagram över stressaktivering av leukocyter i kontakt med en bomullskompress med och utan tillsatser,

fig. 3 visar ett stapeldiagram över stressaktivering av leukocyter i kontakt med en bomullskompress med tillsats av glutation,

fig. 4 visar ett stapeldiagram över leukocytcellers förmåga att aktiveras av zymosan efter att ha varit i kontakt med bomullskompresser med och utan tillsatser,

fig. 5 visar ett stapeldiagram över lipidperoxidation i leukocytmembran i kontakt med bomullskompress med och utan tillsatser

fig. 6 visar ett stapeldiagram över leukocyters förmåga att avdöda bakterier i buffert med och utan tillsatser, och

fig. 7 visar schematiskt en tvärsnittsvy av ett sårförband enligt en utföringsform av uppfinningen.

BESKRIVNING AV UTFÖRINGSFORMER

Verkan av bomullskompresser utan och med tillsatser på leukocyter studerades på följande sätt.

Först isolerades leukocyter från humant venblod och cellerna lades sedan i kontakt med bomullskompresser och stressaktivering av cellerna uppmättes som frisättning av reaktivt syre med luminolförstärkt kemiluminiscens. Resultatet av denna uppmätning visas i figurerna 1-3.

Av figur 1 framgår att leukocyterna aktiveras vid kontakt med bomullskompresserna. Den första stapeln i figur 1 visar aktiveringen av en obehandlad bomullskompress, den andra stapeln aktiveringen av en bomullskompress, som oxiderats med perjodsyra, och den tredje stapeln aktiveringen av en bomullskompress, som reducerats med cyanoborohydrid.

I figur 2 visar den andra stapeln aktivering av en bomullskompress, till vilken två enzymer, superoxiddismutas (SOD) och katalas (CAT), har kovalentbundits mha en tvåstegsreaktion där cellulosan först oxiderats med perjodsyra, varefter enzymerna tillsätts. Cellulosan reduceras sedan igen med cyanoborohydrid. Den första stapeln i figur 2 visar aktiveringen av en obehandlad bomullskompress. Som framgår av

figurerna 1 och 2 sker en avsevärd minskning av mängden fria syreradikaler vid aktivering med en bomullskompress, till vilken enzymer tillsatts.

I figur 3 visas den andra stapeln aktivering av en bomullskompress, till vilken en fysiologisk saltlösning med glutathion (slutkoncentration 0,05 mM) tillsatts. Vid jämförelse med den första stapeln, som avser aktiveringen av en obehandlad bomullskompress framgår det av figur 3 att glutathion inte påverkar aktivering av leukocyterna och att dessa producerar en något ökad mängd reaktivt syre.

Det framgår således att till skillnad från SOD- och CAT-tillsatser ger tillsats av glutathion ingen minskning av förekomsten av fria syreradikaler.

Leukocyternas förmåga att reagera mot mikrobiella agens efter kontakt med bomullskompresserna testades sedan genom tillsats av zymosan, en svampspor som används som test av leukocyternas förmåga att avdöda mikrober. Resultaten visas i figur 4. Av den första stapeln i denna figur framgår att de celler som aktiverats av en obehandlad bomullskompress i stort sett helt har förlorat förmågan att aktiveras av zymosan medan det av den andra och tredje stapeln framgår att de celler som varit i kontakt med bomullskompresser med tillsats av enzymer eller glutathion behåller förmågan att aktiveras av zymosan.

Lipidperoxidation av cellmembraner under kontakten mellan leukocyter och bomullskompresser mättes med en fluorescent prob, difenyl-1-pyrenylfosfin (DPPF), som reagerar med membranperoxider och bildar en fluorescerande oxid, se Okimoto, Watanabe, et al., 2000 FEBS Letter, vol 474, sid 137-140. Resultaten av denna mätning visas i figur 5. Det framgår av denna figur att både enzymbehandling och glutathionbehandling minskar lipidperoxidationen av cellmembranen.

Av den gjorda undersökningen framgår det således att en tillsats av glutathion till en sårdyna i ett sårförband, till skillnad från en tillsats av enzymatiska antioxidanter,

minskar lipidperoxidation av leukocyternas cellmembran utan att leukocyternas aktiverbarhet minskar. Därmed ges leukocyterna ett skydd mot syreradikaler utan att deras bakteriedödande förmåga påverkas.

Samma effekt som uppnås med glutathion kan uppnås med andra lågmolekylära icke-enzymatiska antioxidanter, såsom acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat.

Leukocyters förmåga att döda bakterier i närvaro av glutathion (10 mM) eller acetylcystein (10 mM) i lösning studerades på följande sätt: Leukocyter (1×10^5 celler/ml) och *Staphylococcus aureus* (1×10^6 celler/ml) inkuberades tillsammans i 37°C under två timmar. Leukocyterna dödades och de kvarvarande bakterierna fick växa på blodagarplatta i ett dygn varefter antalet bakteriekolonier (CFU) räknades. Kontrollprover utan leukocyter gjordes parallellt med alla test. Resultatet visas i figur 6. Ett litet antal kolonier betyder god bakterieavdödningsförmåga hos leukocyterna. Av figuren framgår att leukocyterna avdödar bakterierna totalt vid tillsats av glutathion eller acetylcystein. Kontrollerna visar att denna avdödning inte beror på tillsatsernas bakteriedödande förmåga.

I figur 7 visas en schematisk utföringsform av ett sårförband enligt uppfinningen. Detta sårförband innefattar ett bärarskikt 1, en central sårdyna 2 samt en adhesiv beläggning 3.

Bärarskiktet 1 kan exempelvis utgöras av ett plastskikt, ett nonwovenskikt eller ett plast-nonwoven laminat och den adhesiva beläggningen 3 kan utgöras av ett lim av den typ som är vanlig vid sårförband, såsom akrylatlim, eller av ett hudvänligt adhesiv i form av en hydrofob eller hydrofil gel.

Sårdynan 2 kan bestå av ett eller flera skikt av bomullsfibrer, cellulosa-fibrer eller andra typer av absorberande fibrer. Även absorberande skummaterial kan användas

som material för sårdynan. Till sårdynan är enligt uppfinningen glutation, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat tillsatt. Tillsättningen sker lämpligen genom att substansen inblandas i en lösning i en mängd av 0,005 - 5 g per liter lösning, som sedan får absorberas av sårdynan, varefter denna får torka. Andra sätt att tillsätta någon eller flera av ovannämnda substanser till en sårdyna kan vara att lösa substansen direkt i en gel eller annan viskös lösning.

I en icke visad variant av ett sårförband enligt uppfinningen utgöres den adhesiva beläggningen av ett gelskikt, som sträcker över sårdynan på den sida av denna som vid användning är vänd mot såret. Gelskiktet är hålförsett åtminstone inom området för sårdynan, så att denna kan suga exudat från sårbädden. I ett sådant sårförband kan glutation, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat även tillsättas till gelskiktet. Det är även tänkbart att tillsätta ovannämnda substans enbart till gelskiktet eller enbart till sårdynan i ett sådant sårförband.

1
1
1
1
1
1
1
1

Patentkrav

1. Sårförband, **kännetecknat** av att en icke-enzymatisk antioxidant, såsom glutathion, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat, är tillsatt ett skikt hos sårförbandet, som vid förbandets användning kommer i kontakt med ett sår.
2. Sårförband enligt krav 1, **kännetecknat** av att en tillsats av en icke-enzymatisk antioxidant, såsom glutathion, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat, är adsorberad till en sårdyna av fiber- eller skummaterial.
3. Sårförband enligt krav 1, **kännetecknat** av att förbandet innefattar en hydrofob eller hydrofil gel, till vilket en icke-enzymatisk antioxidant, såsom glutathion, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat, är tillsatt.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

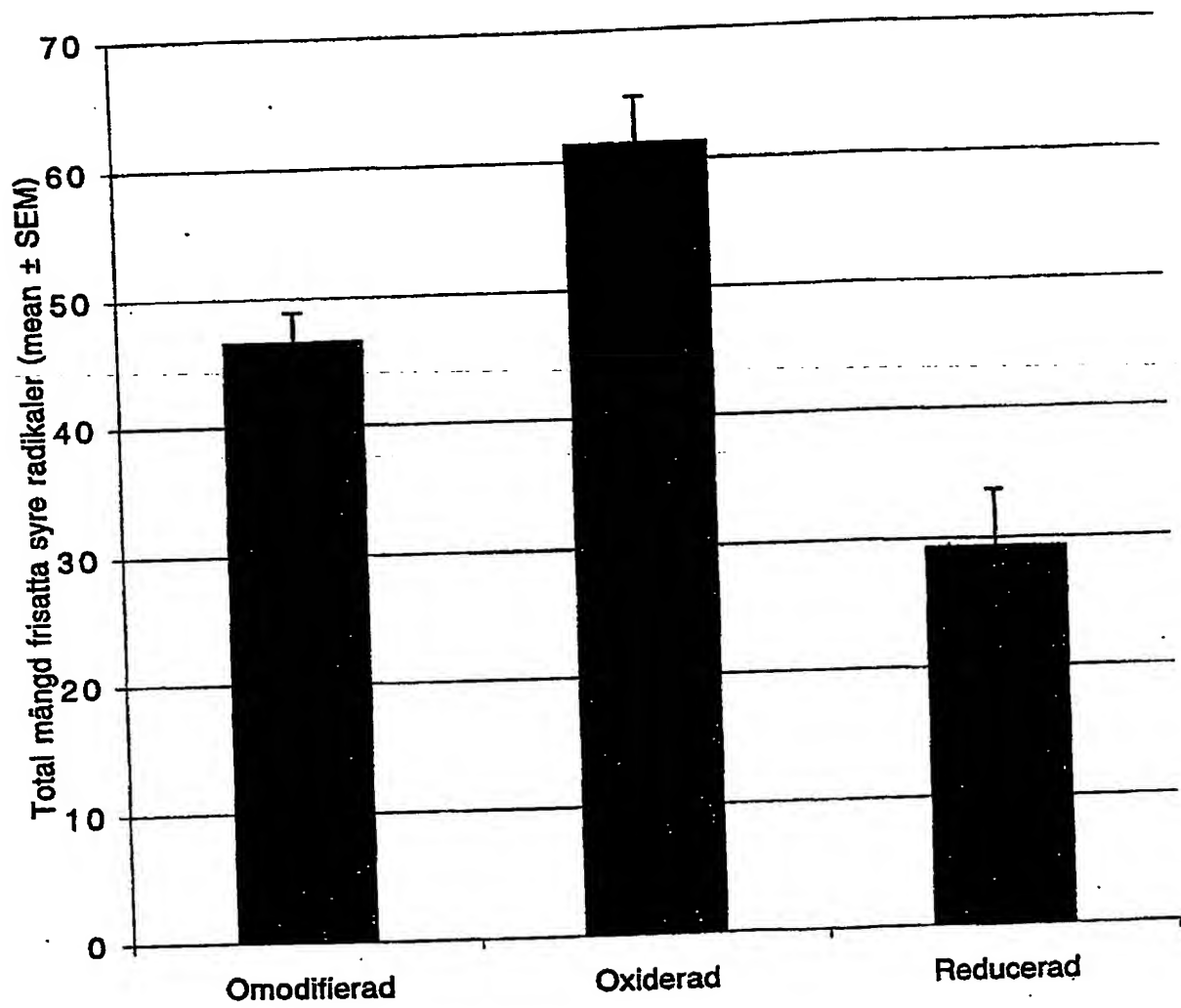
Sammandrag

Föreliggande uppfinning avser ett sårförband. Enligt uppfinningen är en icke-enzymatisk antioxidant såsom glutation, acetylcystein, karotener, deferoxamin mesylat, liponsyror, resveratrol, selenometionin, tokoferoler eller tokoferolacetat tillsatt ett skikt hos sårförbandet, som vid förbandets användning kommer i kontakt med ett sår.

1
1
2
3
4
5
6
7
8

PRU02-07-93

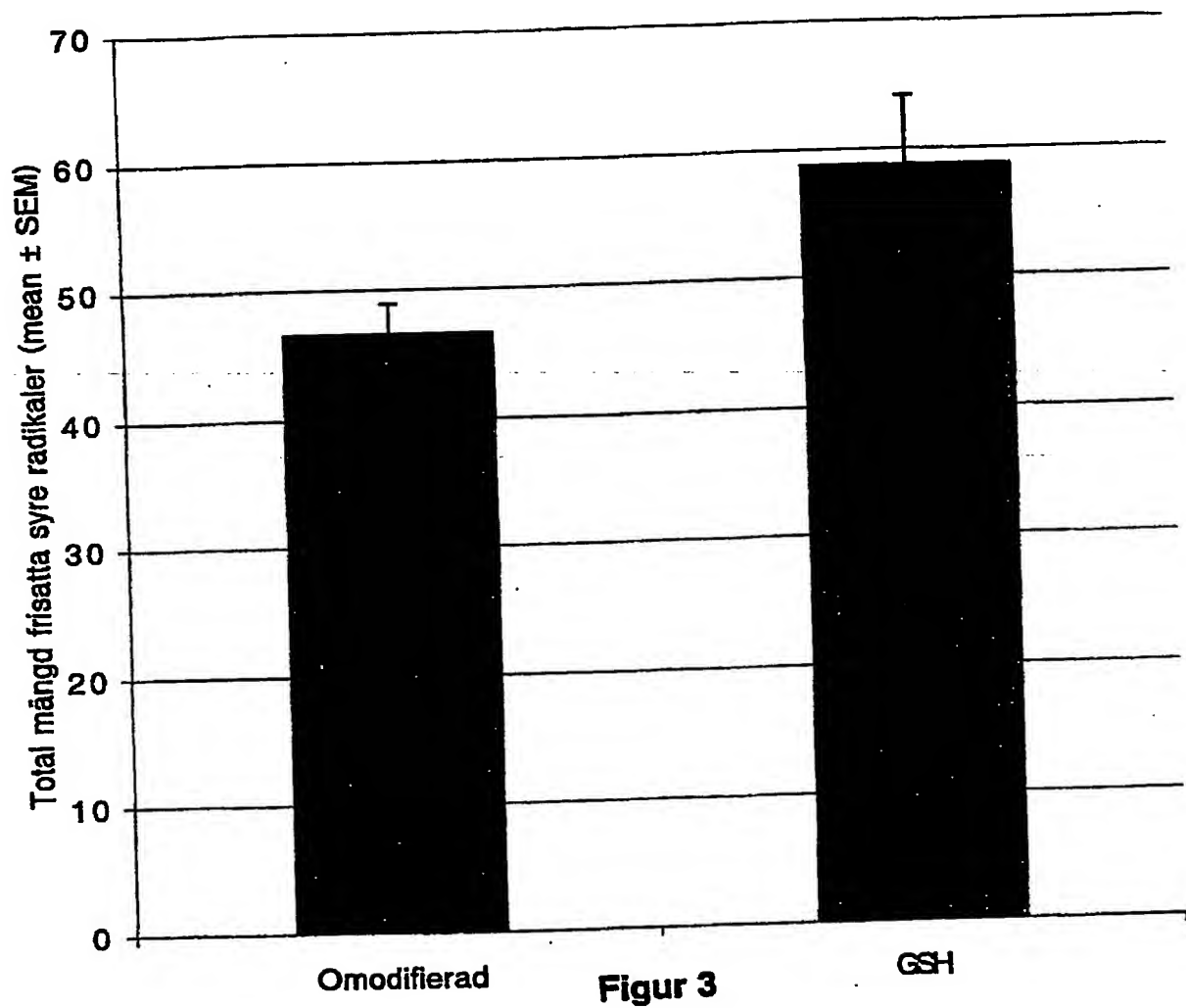
BEST AVAILABLE COPY



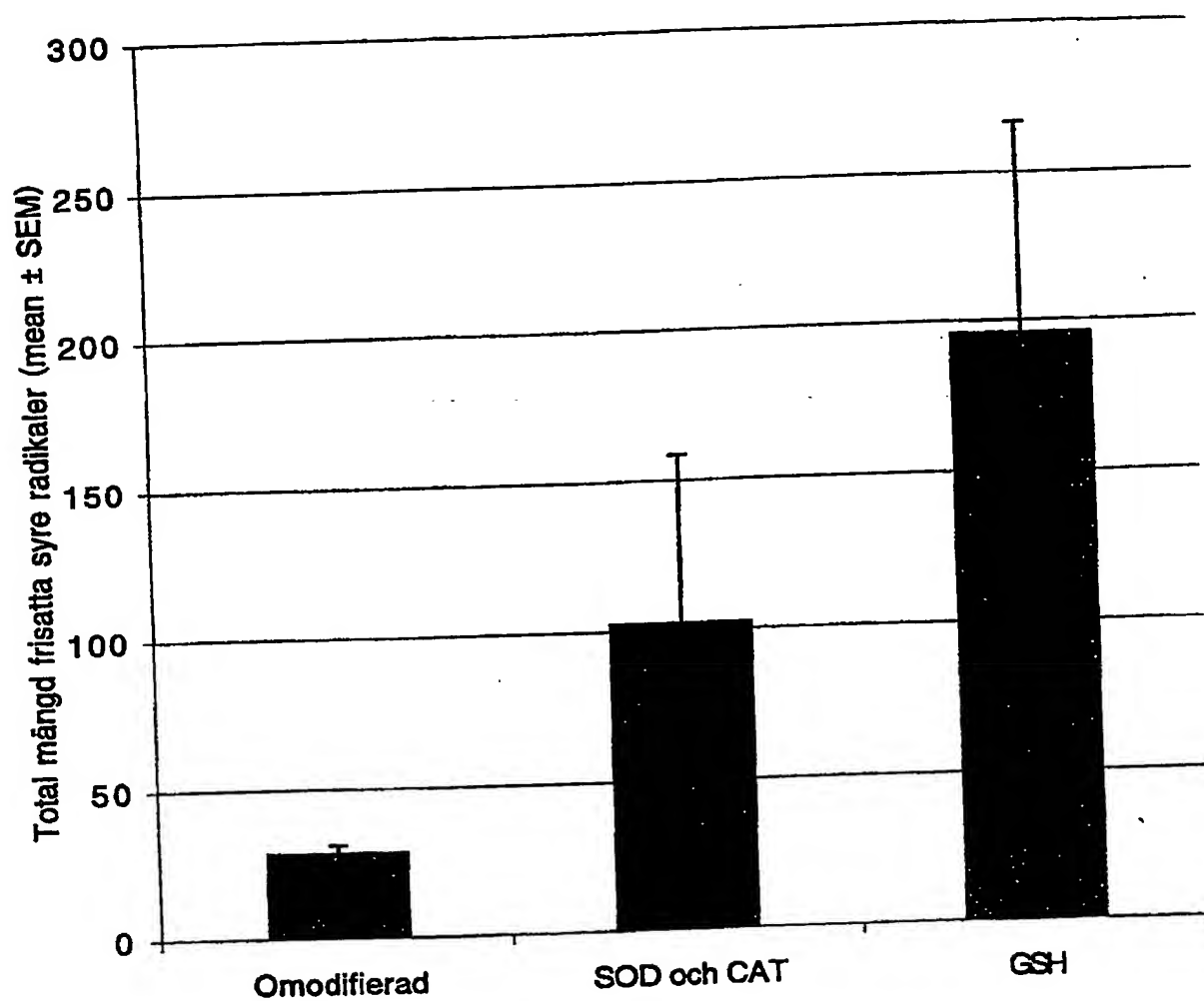
Figur 1

1
10
100
1000
10000
100000
1000000

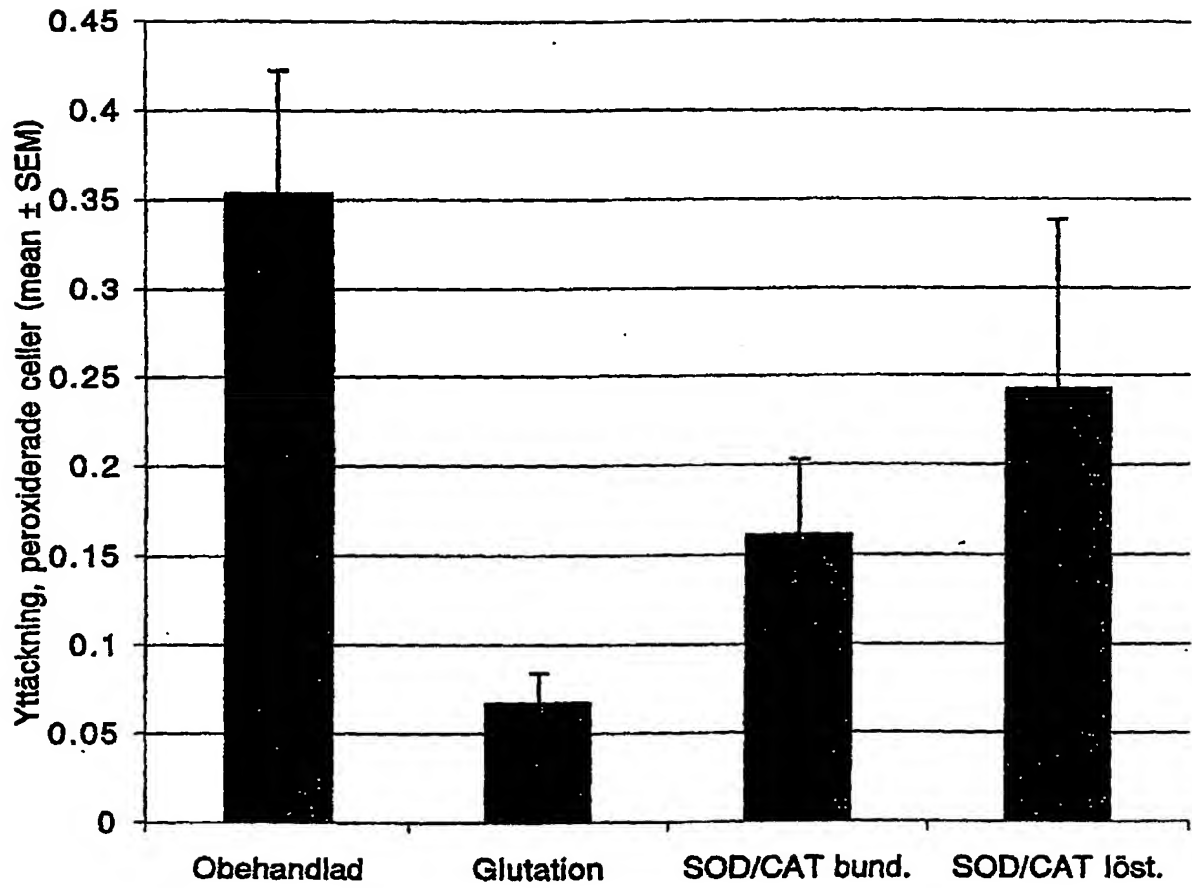




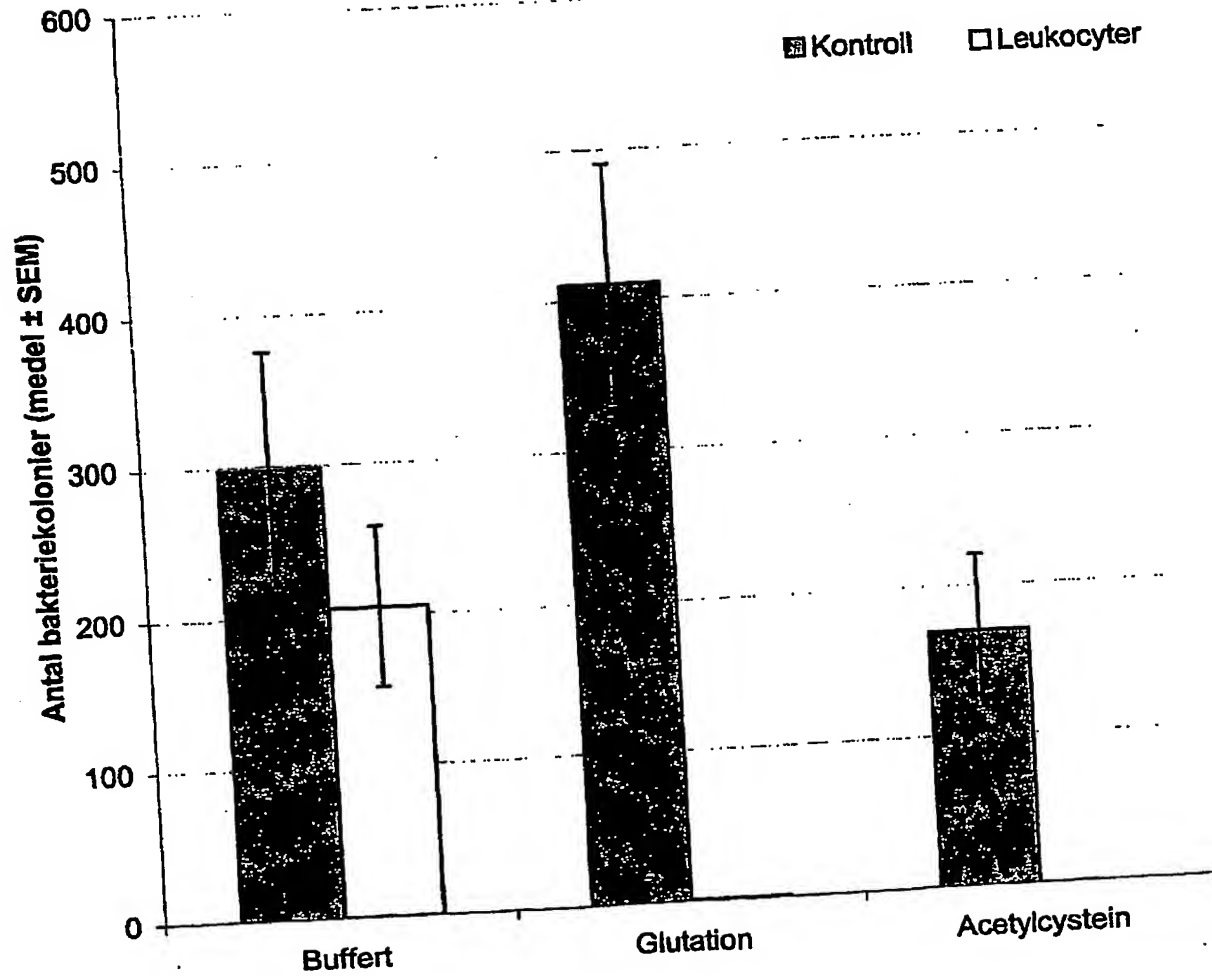
Figur 3



Figur 4



Figur 5



Figur 6

BEST AVAILABLE COPY

